

UEBER
PILOCARPINUM MURIATICUM.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE
UNTER DEM PRAESIDIUM
DES
HERRN PROF. DR. H. VON ZIEMSEN
DER MEDICINISCHEN FACULTÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON
ALBERT LÖSCH,
APPROB. ARZTE IN MÜNCHEN.

LEIPZIG,
DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD.
1878.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Seit Weber gegen Ende des Jahres 1876 die ersten Mittheilungen ¹⁾ über die Wirkungen des *Pilocarpinum muriaticum* gemacht, sind von verschiedenen Seiten ²⁾ die Resultate von Untersuchungen über dieses Mittel veröffentlicht worden; jedoch ist die Zahl der Versuche, die von den einzelnen Autoren angestellt wurden, verhältnissmässig eine noch zu geringe, um nicht noch eine weitere grössere Versuchsreihe als willkommen erscheinen zu lassen. Eine solche anzustellen wurde ich kurz nach Erscheinen der ersten Notizen Weber's von meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. von Ziemssen, aufgefordert, und sollen in Nachfolgendem die bis jetzt gewonnenen Resultate mitgetheilt werden als Glieder einer grösseren Kette von Versuchen, die jedoch erst später geschlossen werden wird.

Das neue Mittel ist bekanntlich das Alkaloid der schon längere Zeit als Diaphoreticum bekannten *Herba Jaborandi*. Es wurde von Merk in Darmstadt, der es als solches zuerst darstellte, nach einem der wichtigsten Repräsentanten in der Jaborandigruppe, nach *Pilocarpus pinnatus* (Baillon), *Pilocarpinum* benannt.

In seiner salzsauren Verbindung erscheint das Mittel bei makroskopischer Besichtigung als feinkörniges, weisses Pulver, das sich in Wasser leicht löst und eine saure Reaction gibt, bei mikroskopischer Untersuchung zeigt es krystallinischen Bau. Dieses von Merk

1) Centralblatt für med. Wissenschaft. 1876. 28. Oct. Nr. 44.

2) Bardenhewer, Berliner klinische Wochenschrift. 1877. Nr. 1; Scotti, Ebenda. Nr. 11; Curschmann, Ebenda. Nr. 25; Leyden, Ebenda. Nr. 27; Zaubzer, Aerztliches Intelligenzblatt. 1877. Nr. 8; Sommerbrodt, Deutsche Zeitschrift für prakt. Med. 1877. Nr. 41.

bezogene *Pilocarpinum muriaticum* wurde bei sämtlichen Versuchen angewandt. Die Applicationsweise und Dosirung war die bisher übliche von Weber zuerst angegebene. Es wurde nämlich von einer Lösung von *Pilocarp. mur.* 0,2, Aq. destill. 10,0, eine gewöhnliche Injectionspritze voll injicirt, so dass auf die einzelne Injection 2 Centigramm. *Pilocarpin* trafen, den Inhalt der Spritze auf 1 Grm. gerechnet. In einzelnen Fällen wurde das Mittel in grösseren und geringeren Dosen injicirt und einige Male auch innerlich gereicht. Es ergaben sich durch die geänderte Anwendungsweise auch gewisse Verschiedenheiten in der Wirkung, worüber das Nähere später.

Die Versuchspersonen waren bis jetzt durchgängig fieberfreie Patienten, männlichen und weiblichen Geschlechtes und recrutirten sich grösstentheils aus Simulanten, Hysterischen, gastrisch und rheumatisch Afficirten; dabei waren sie äusserlich unter möglichst gleichen Verhältnissen, sämtliche lagen während des Versuches ruhig im Bette, die durchschnittliche Zimmertemperatur betrug 15—16° R.

Als Injectionsstelle wählte ich bei Männern meist die Brust, bei Weibern den Oberarm, habe jedoch eine sich darauf begründende Verschiedenheit in dem rascheren Eintritt der Wirkung nicht bemerkt. Nach den Berichten von Dr. Scotti sollen jedoch, je nachdem die Injectionsstelle an der Aussenseite des Unterschenkels oder an der Schläfegegend genommen wurde, bedeutendere Differenzen in der Zeit der eintretenden Wirkung erzielt worden sein, die nach seiner Angabe ca. 10 Minuten betragen können; auch gibt Scotti selbst an, die Versuche nicht stets an denselben Individuen gemacht zu haben.

Entzündliche Reaction der Haut, Abscedirungen und dergl. habe ich an der Injectionsstelle nie bemerkt.

Es sei mir zunächst gestattet, ein Bild zu geben von dem Symptomencomplex, wie wir ihn auf eine gewöhnliche, von keinen absonderlichen Erscheinungen begleitete Injection von 0,02 Grm. *Pilocarpinum* erhielten.

Das erste Symptom zeigt sich fast ausnahmslos innerhalb der ersten Minuten als lebhaftes Wärmegefühl, mit dem gleichzeitig oder kurz nach dessen Auftreten beträchtliche Röthung des Gesichtes bemerkbar wird, so zwar, dass in einzelnen Fällen die Färbung mehr eine bläuliche zu nennen war. Vom Gesichte schreitet die Röthung ziemlich rasch fort auf den Hals und die obere Brustgegend. Dabei ist eine bedeutende Volumszunahme der Carotiden, sowie starke Pulsation derselben nicht bloss zu fühlen, sondern häufig auch deutlich

zu sehen. Diese Symptome haben mit Eintritt des Schweisses ihren Höhepunkt erreicht; es ist dies durchschnittlich der Fall nach 2 bis 5 Minuten, wo die Haut an der Haargrenze und in der Umgebung der Nase feucht zu werden beginnt. Mit der beginnenden Röthung und Turgescenz zeigt sich auch eine Pulsbeschleunigung und geringes Sinken der Temperatur. Die Arterie wird anfangs voll, hart und die Schläge können sich um 20–30 in der Minute vermehren; während die Frequenz längere Zeit andauert, hat die Spannung der Arterie nach ca. 20 Minuten bedeutend sich verringert und kehrt erst nach einigen Stunden wieder zur Norm zurück. Die Temperaturdifferenz fand ich durchschnittlich nicht so gross, als selbe von Scotti angegeben wird, die Steigerung vor Ausbruch des Schweisses überstieg bei mir nie einige Zehntelgrade, ebenso betrug der Abfall der Temperatur selten über 1° C. In der Regel noch vor Eintritt des Schweisses beginnt die Salivation, die, wie überhaupt alle Erscheinungen nicht blos rasch, sondern zugleich auch energisch auftreten, den Pat. zu fast continuirlichem Ausspucken zwingt. Nach ungefähr 5 Minuten steht der Schweiss bereits in grossen Tropfen im Gesichte und hat sich schon auch auf Brust, Rücken, Unterleib und besonders auf die innere Fläche der Oberschenkel verbreitet. An den Vorderarmen und an den Unterschenkeln sah ich ihn wiederholt ausbleiben. Die von fast allen Autoren erwähnte, gleichzeitig mit dem Schweisse auftretende vermehrte Thränensecretion habe ich bei lebhafter Diaphoresis stets bemerkt, jedoch habe ich es nie zum Ueberfliessen der Thränen kommen sehen. Was eine vermehrte Secretion der Nasenschleimhaut anbelangt, so konnte sie mir nur durch öfteres Aufsnupfen des Patienten bemerkbar werden, wenn dieses Phänomen nicht, wie auch von Anderen angenommen wird, auf die abfliessende Thränenflüssigkeit zu beziehen ist. Von einem abnormen Gang in der Respirationsbewegung konnte ich nie etwas bemerken, ebenso wenig liess sich eine deutliche Verengerung der Pupillen constataren.

Als ein, wenn auch nicht constantes, so sich doch sehr häufig einstellendes Symptom fand ich ein Nebligsehen, das bei manchen Personen so intensiv wurde, dass sie eine grosse Druckschrift einen halben Schuh vom Auge entfernt nicht mehr lesen konnten, von der sie behaupteten, sie im normalen Zustande mit Leichtigkeit lesen zu können, und zwar zeigte sich diese Erscheinung nicht etwa bei stark vermehrter Thränensecretion, sondern auch in Fällen, wo eine solche nicht wahrzunehmen war.

Nach ungefähr 1 1/2—2 Stunden hat die Schweisssecretion unter

leichtem Frostgefühl ihr Ende erreicht, während die Speichelabsonderung noch geraume Zeit, wenn auch mit geringer Intensität andauert und so den Symptomencomplex, den sie begonnen, mit ihrem Verschwinden auch abschliesst.

Fast ausnahmslos klagen jetzt die Patienten über allgemeine Mattigkeit und Abgeschlagenheit, die jedoch, wenn sie einige Stunden geschlafen, wieder verschwunden ist. War die Schweisssecretion und der Wasserverlust durch den Speichel ziemlich energisch, so machte sich gegen Ende des Versuches regelmässig auch ein vermehrtes Durstgefühl bei den Kranken geltend. Ueber Appetitlosigkeit, übles oder drückendes Gefühl im Magen hörte ich sie, wenn es nicht zum Erbrechen kam, nie klagen.

Wiegt man jetzt den Patienten, so findet sich ein Gewichtsverlust von ca. 700—900 Grm., der jedoch in einzelnen Fällen sogar das Doppelte betragen kann. In der Regel jedoch werden, wenn nicht Uriniren oder Defäcation während des Versuches den Verlust steigert, die angegebenen Zahlen nicht überschritten. Dass ein Kranker 2—2½ Kilo leichter wurde, habe ich nie gesehen.

Nachdem wir so ein allgemeines Bild von der Wirkung des Pilocarpus entrollt haben, sei es gestattet, die einzelnen Symptome näher zu beleuchten.

Die Schweisssecretion ist von allen Symptomen den meisten Schwankungen unterworfen, nicht etwa was die Sicherheit des Eintrittes anbelangt — denn ausbleiben habe ich sie nie gesehen —, sondern in Beziehung auf die Disposition, die das einzelne Individuum dem Mittel entgegenbringt. Wenn man nach ein und derselben Dosis den einen Kranken wie gebadet in seinem Bette liegen sieht, bei dem anderen dagegen nur leicht die Haut befeuchtet findet, so lässt sich in quantitativer Beziehung weiter nichts sagen, als dass der Kranke auf Pilocarpin eben schwitzt. Als Durchschnittswerth des abgesonderten Schweisses fand ich jedoch, indem ich das Gewicht des Speichels und etwa gelassenen Urines abzog, bei Injection von 2 Centigramm. Pilocarp. einen Gewichtsverlust von 500 Grm., der sich bei Injection von 3 Centigramm. auf ca. 600 Grm. steigert. Bei einem hydropischen Mädchen (Nephritis parenchymat. chron.), welches ich nach einer Injection von 0,02 Piloc. auch noch in warme wollene Decken einpacken liess, so zwar, dass nur das Gesicht und der eine Vorderarm unbedeckt blieb, konnte ich die Schweissabgabe nicht über 471 Grm. bringen.

Einen bedeutend geringeren Werth erhielt ich, als ich den Inhalt von 2 Injectionsspritzen innerlich nehmen liess, wobei sich der

Schweissverlust nur auf 113 Grm. berechnete; dabei ist zu bemerken, dass der Ausbruch des Schweisses erst nach 23 Minuten erfolgte und nur 15 Minuten anhielt, während derselbe doch bei subcutaner Anwendung schon nach 2—5 Minuten eintritt und oft nach 1½ Stunden noch nicht erloschen ist.

Ihren Höhepunkt erreicht die Schweisssecretion nach 20—30 Minuten, wo sie besonders am Rücken, Abdomen und an der Innenfläche der Oberschenkel lebhaft im Gange ist. Fröste bei noch thätiger Schweissabsonderung habe ich einige Male bemerkt, jedoch erinnere ich mich nicht, solche vor Beginn des Schweissausbruches gesehen zu haben.

Eine auffallende Erscheinung constatirte ich bei einem ziemlich vorgeschrittenen Tabetiker, dem ich auf Veranlassung des Herrn Prof. v. Ziemssen in 2 Versuchen jedesmal 2 Centigrm. Piloc. einspritzte. In beiden Fällen nämlich zeigte sich, dass die unteren Extremitäten sich insofern wesentlich von einander unterschieden, als der linke Fuss bedeutend stärker in Schweiss gerieth wie der rechte, was besonders an den Unterschenkeln deutlich zu bemerken war. Leider konnte Pat. keine bestimmten und zuverlässigen Angaben machen, an welchem Fusse das Leiden seinen Anfang genommen. Nach Beendigung des Versuches war die Tastschärfe etwas erhöht und das Gefühl des Taubseins in den Beinen auf einige Zeit verschwunden.

Bei zwei Kranken stellte sich, nachdem der Versuch längst beendet und Schweisssecretion, sowie Speichelfluss vollständig aufgehört hatten, nach ungefähr 2—3 Stunden ein leichter Nachschweiss ein, der die Haut des Patienten befeuchtete und von ungefähr halbstündiger Dauer war; die Salivation kehrte dabei nicht wieder.

Ueber die chemischen Eigenschaften des Schweisses liegen mir keine Untersuchungen vor, die Reaction desselben soll nach Curschmann schwach sauer oder neutral sein.

Was Eingangs über den Schweiss gesagt wurde, hat fast durchweg auch Gültigkeit für die Speichelsecretion: Die Quantität des gelieferten Speichels nämlich ist individuell sehr verschieden, steht jedoch im Grossen und Ganzen in gewissem Verhältniss mit der Schweisssecretion. Die Durchschnittswerthe des abgesonderten Speichels ergeben sich nach meinen Messungen wie folgt:

bei 2 Centigrm. Piloc. subcutan: 253 Grm.

„ 3 „ „ „ 325 „

In den wenigen Fällen, wo ich das Piloc. innerlich gab, erhielt ich auf den Inhalt zweier Injectionsspritzen 158 Grm. Speichel.

Die Salivation beginnt meist 2—5 Minuten nach der Einspritzung,

und tritt gewöhnlich kurze Zeit vor dem Schweissausbruche auf; bis zur 15. oder 20. Minute nach der Injection nimmt sie zu; von da an hat dann eine langsame Abnahme in der Menge des gelieferten Speichels statt, bis nach durchschnittlich 2 Stunden der Speichel so spärlich wird, dass die Quantität bei der Rechnung vernachlässigt werden kann. Will man das absolute Ende der Salivation feststellen, so darf man der angegebenen Zeit oft noch eine halbe Stunde und darüber hinzufügen.

Ein Bild von der Abnahme in der Intensität der Speichelsecretion möge nachstehender Versuch geben, wo die Spuckschalen in Zwischenräumen von je 15 Minuten gewechselt wurden.

Die Versuchsperson war ein kräftiger gesunder Mann und betrug die injicirte Pilocarpmenge 3 Centigrm. Es wurde an Speichel secernirt in der

1. Viertelstunde	. . .	70,0	Grm.
2. "	. . .	64,0	"
3. "	. . .	51,0	"
4. "	. . .	41,0	"
5. "	. . .	31,0	"
6. "	. . .	27,0	"
7. "	. . .	36,0	"
8. "	. . .	11,0	"

Summa 321 Grm.

Dabei betrug der auf den Schweiss treffende Verlust 579 Grm.

Ueber die Consistenz des Speichels lauten die Angaben ziemlich verschieden. So sagt z. B. Dr. Scotti in seiner Publication:

„Die nach einer Pilocarpinjection eintretende Salivation liefert ein dünnflüssiges, in seiner chemischen Beschaffenheit dem Facialisspeichel ähnliches Secret.“ Dr. Curschmann jedoch kam durch seine Versuche zu einer gegentheiligen Anschauung; er äussert sich folgendermaassen:

„Was die Eigenschaften des gesammelten Speichels betrifft, so zeigt sich derselbe gewöhnlich wasserhell, selten ganz leicht getrübt, von alkalischer Reaction und fast immer zäh, fadenziehend, oft so dick wie Hühnereiweiss. Das specifische Gewicht betrug zwischen 1004—1010. Der Speichel ist also entschieden kein verdünnter, er scheint im Gegentheil meist mehr feste Bestandtheile zu enthalten als in der Norm.“

Nach meinen Beobachtungen gestaltet sich die Sache so: Der in der ersten Zeit und im besten Gange der Salivation aufgefangene Speichel zeigt sich nur wenig fadenziehend, ist hell und hat ein durchschnittliches specifisches Gewicht von 1004—1005, im weiteren Gange der Salivation jedoch machen die Kranken unwillkürlich Räusperbewegungen und befördern auf diese Weise mit dem secer-

nirten Speichel auch an den Rachen- und Bronchialwandungen anhaftende Schleimmassen mit heraus, so dass dieser Speichel stark fadenziehend und opalescirend erscheint. Nimmt man nun das specifische Gewicht von der Gesamtspeichelmenge, so zeigt sich dasselbe meist zwischen 1008—1010 schwankend.

Um der Sache noch näher zu kommen, habe ich angefangen, das specifische Gewicht des in den einzelnen Zeiträumen abgesonderten Speichels zu nehmen, bin jedoch dabei auf ziemliche Hindernisse gestossen. So viel ist gewiss, dass, wenn man genaue Resultate haben will, mit aräometrischen Messungen nichts zu machen ist, hier kann nur die Wage Zuverlässiges ergeben.

Ueber die chemischen Eigenschaften des Pilocarpinspeichels stehen mir noch keine Untersuchungen zu Gebote, jedoch glaube ich annehmen zu dürfen, dass sich in diesem Punkte keine wesentlichen Unterschiede von dem Jaborandispeichel ergeben werden, worüber ja genauere Analysen existiren (vergl. Dr. Stumpf, Untersuchungen über die Wirkungen der Herba Jaborandi. Dieses Archiv. 1875. Bd. XVI. S. 295). Nach Curschmann soll der Pilocarpinspeichel einen geringeren Gehalt an Rhodankalium besitzen.

Mit der Wirkung auf die Drüsen ist auch gleichzeitig eine entschiedene Wirkung auf das Herz und die Gefässe zu bemerken. Ungefähr 2—5 Minuten nach der Injection fühlt sich der Puls voller an, die Zahl der Schläge nimmt rasch zu und innerhalb einer Viertelstunde hat sich die Herzthätigkeit um 30—40 Schläge in der Minute gesteigert. Dabei klagen die Patienten häufig über starkes Herzklopfen und bei besonders sensiblen Individuen stellt sich jetzt ein kurzes Angstgefühl ein. Dieses Stadium ist jedoch rasch vorüber, die stürmische Herzaction mässigt sich, bleibt jedoch noch eine beträchtliche Zeit frequent, bis sie nach ungefähr einer Stunde zur Norm zurückgekehrt ist. Sehr schnell geht die vermehrte Spannung in der Arterie vorüber, um dann einer ganz entschiedenen Erschlaffung Platz zu machen, die schon ungefähr 15 Minuten nach der Injection sich bemerkbar macht.

Durch die Verdunstung des Schweisses mag die geringe Temperaturerniedrigung sich erklären, die ich bei allen meinen Versuchen sowohl in der Achsel als im After constatiren konnte; sie beträgt allerdings nur wenige Zehntel, erreicht selten einen Grad und tritt im Ganzen sehr allmählich ein, nur bei starker Schweisssecretion sah ich während des Verdunstens einen etwas rascheren Abfall.

Zur Veranschaulichung des Puls- und Temperaturverhaltens habe ich nachstehenden Versuch ausgewählt.

J. H., Bürstenmacher, 28 Jahre alt. Injection von 0,02 Pilocarp.
Zeit der Injection 3 Uhr 45 Min.

Zeit	Puls	Temp.	Zeit	Puls	Temp.
3 Uhr 45 Min.	60	37,3	4 Uhr 20 Min.	88	36,6
3 " 50 "	108	37,1	4 " 25 "	89	36,5
3 " 55 "	104	36,9	4 " 30 "	85	36,5
4 " — "	104	36,8	4 " 35 "	84	36,45
4 " 5 "	90	36,8	4 " 40 "	83	36,4
4 " 10 "	88	36,6	5 " — "	86	36,4
4 " 15 "	86	36,6	6 " 15 "	72	36,5

Zu diesem Versuche ist noch zu bemerken, dass hier die Schweisssecretion sehr stark war und Patient während des Abdunstens lebhaftes Frostgefühl verspürte.

Um näheren Aufschluss über den Einfluss des Medicamentes auf die Nieren zu erhalten, liess ich jeden Kranken vor Beginn des Versuches uriniren und wiederum, wenn der Versuch zu Ende war. Die Resultate, die ich erhielt, waren keine anderen, als man sie von vornherein erwarten konnte. Der Harn zeigte sich entsprechend dem Wasserverluste durch die Haut sehr concentrirt, so dass das specifische Gewicht einmal von 1007, wie ich es vor Beginn des Versuches fand, auf 1030 stieg bei einem Harn, der gegen Ende des Versuches gelassen worden war. Dem entsprechend ist auch die Farbe des Urins eine dunkle und der Salzgehalt relativ sehr vermehrt. In die Frage, ob bei Albuminurischen sich der Eiweissgehalt im Urin durch eine Pilocarpin-Injection steigern, müssen genaue quantitative Eiweissbestimmungen noch mehr Licht bringen, oberflächliche Schätzungen können hier nichts nützen.

Als unliebsame Nebenwirkung des Mittels ist vor Allem die bei einzelnen Individuen auftretende, auch schon bei der Darreichung der Jaborandi beobachtete Brechneigung wohl ins Auge zu fassen. Es ist diese Wirkung des Pilocarpins um so bemerkenswerther, als das Erbrechen, wenn es einmal auftritt, sich sehr energisch zeigt und einen bedeutenden Collaps im Gefolge hat. Das Erbrechen tritt nach meinen Beobachtungen nie plötzlich ein, sondern wird durch eine ziemlich lang dauernde Nausea eingeleitet. Das weibliche Geschlecht scheint für diese emetische Wirkung des Mittels besonders disponirt: nach meinen Versuchen stellt sich das Häufigkeits-Verhältniss des Erbrechens bei Weibern auf 1:5, während dasselbe beim männlichen Geschlechte nur 1:10 beträgt. Collapserscheinungen ohne Erbrechen oder blosser Brechneigung sah ich auf Dosen von 3 Centigramm wiederholt, jedoch gingen dieselben rasch vorüber.

Minder bedenklich ist der hie und da sich einstellende Leibschmerz, sowie das von vielen Patienten angegebene Brennen

in der Harnröhre, resp. in der Eichel, das gewöhnlich mit Urindrang oder Stuhlbedürfniss verbunden ist.

Ueber das bei Pilocarpinjectionen häufig beobachtete Nebligsehen habe ich schon oben gesprochen.

Es erübrigt noch einige Worte zu sagen über die Verwendbarkeit des Mittels in der praktischen Medicin. So erfreut auch ein jeder Arzt sein muss, wenn ein neues Alkaloid von so präzisen Wirkungen in den Arzneischatz eingeführt wird, so darf man doch in dem Enthusiasmus über die Wirkungen und therapeutische Bedeutung nicht zu weit gehen. Ich sage dies mit speciellem Bedacht auf unser neues Alkaloid, indem ich glaube, dass dasselbe mehr physiologisches Interesse als praktische Anwendbarkeit haben wird. Es liegt ja sehr nahe, das Pilocarpin als souveränen Vertreter sämtlicher diaphoretischer Mittel und Methoden auszurufen, und ist es als solches auch wiederholt besonders bei hydropischen Zuständen angewendet worden. Allein gerade hier möchten vor Allem drei Punkte die Indication etwas in Frage stellen. Ich meine vor Allem den unleugbaren Einfluss, den das Pilocarpin auf das Herz ausübt. Eine so bedeutend vermehrte Herzaction kann für ein ohnehin afficirtes Organ nicht für zweckmässig erachtet werden; auch zeigt die so häufige Arrhythmie, wie energisch die Wirkung auf den Herzmuskel ist. Ziehen wir noch den hie und da eintretenden Collaps in Erwägung, sowie die Möglichkeit, dass auch intensives Erbrechen auf die Injection erfolgen kann, so möchte doch die allgemeinere Anwendbarkeit bei Herzaffection mit secundärem Hydrops etc. sehr in Frage zu ziehen sein. Bei anderen Krankheiten, bei denen man sich noch durch starke Wasserentziehung Nutzen versprechen kann, wie bei exsudativen Pleuritiden, Gelenkergüssen etc., mag dasselbe ja seine Anwendung finden und durch seine leichtere Handhabung besser zu empfehlen sein als die bisherigen diaphoretischen Methoden.

Ueber die therapeutischen Resultate, die mit dem Mittel in der Ophthalmologie erzielt worden sind, stehen mir selbst keine Erfahrungen zu Gebote.
